

# 한국인 폐경여성에서 대사증후군이 심장병 사망에 미치는 영향

신현미<sup>1</sup> · 지선하<sup>2</sup> · 김장훈<sup>1</sup> · 김미란<sup>1</sup>

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실<sup>1</sup>, 연세대학교 보건대학원 역학건강증진학과, 국민건강증진연구소<sup>2</sup>

## The Influence on Cardiovascular Mortality of the Metabolic Syndrome in Korean Postmenopausal Women

Hyun Mi Shin, M.D.<sup>1</sup>, Sun Ha Jee, Ph.D.<sup>2</sup>, Jang Heub Kim, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Mee-Ran Kim, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, The Catholic University of Korea<sup>1</sup>,

Department of Epidemiology and Health Promotion, Graduate School of Public Health, Yonsei University<sup>2</sup>, Seoul, Korea

**Objectives:** Metabolic syndrome components, insulin resistance and central obesity cause type 2 diabetes and hypertension. This will increase the risk of cardiovascular disease. Women after menopause are at increased risk of metabolic syndrome. Several researchers studied that in menopause, metabolic syndrome increased cardiovascular mortality. We studied the impact on cardiovascular mortality of postmenopausal women with metabolic syndrome in the Republic of Korea.

**Methods:** Twenty four thousand nine hundred forty nine postmenopausal women aged 40 years or older were enrolled at health promotion centers of national university hospital located in 18 regions during 1994–2004. Age, weights, height, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose (FBG), cholesterol, triglyceride (TG), high-density lipoprotein were evaluated and history taking about alcohol consumption, smoking, and exercise was performed. In addition, subjects who died of cardiac disease were analyzed from January 1995 to December 2009.

**Results:** Metabolic syndrome was higher in postmenopausal women with increased in age, BMI, blood pressure (BP), FBG, cholesterol, TG. Thirty cardiac deaths occurred during the observation period. Factors affecting cardiac death were age, smoking, FBG and when age and smoking were controlled. FBG was an important factor affecting cardiovascular mortality in our study. When controlling age, smoking, and alcohol consumption, metabolic syndrome caused an increased relative risk of cardiovascular mortality. Survival rate was much lower in postmenopausal women with metabolic syndrome than those without metabolic syndrome.

**Conclusion:** Metabolic syndrome in Korean postmenopausal women increased cardiovascular mortality.

**Key Words:** Cardiovascular mortality, Metabolic syndrome, Postmenopause

대사증후군은 복부비만, 지질이상, 고혈압, 고혈당을 포함한 다양한 대사이상 위험인자의 집합체이다. 이러한 대사증후군의 요소가 심혈관질환과 제 2형 당뇨병의 위험성을 올

리는 것과 연관되어 있다.<sup>1</sup> 폐경이 되면 대사증후군 유병률이 증가하며 심혈관질환의 유병률도 증가한다. 폐경으로 대사증후군의 위험률이 60% 상승되며<sup>2</sup> 폐경으로 나타나는 대

Received: January 5, 2012 Revised: January 20, 2012 Accepted: January 20, 2012

Address for Correspondence: Mee-Ran Kim, Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 222 Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-701, Korea

Tel: +82-2-2258-6170, Fax: +82-2-595-1549, E-mail: mrkim@catholic.ac.kr

Copyright © 2012 by The Korean Society of Menopause

 This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

사증후군의 인자가 심혈관질환의 이환율과 사망률의 상승을 결정하는 중요한 요소이다.

대사증후군과 심혈관 위험인자의 연관성에 대해서는 많은 연구가 있었으며 대사증후군이 심혈관질환의 위험인자가 된다는 것은 많은 연구를 통해 알려졌다. 그러나 대사증후군 인자가 개인의 위험인자에 비해 더 우세한지, 성별, 연령, 인종, 대사증후군의 기준 등에 따른 심혈관질환의 위험도 및 사망률에 대해서는 아직까지 많은 연구가 진행 중이다. 2010년 Mottillo 등<sup>3</sup>이 대사증후군과 심혈관질환에 대한 체계적 검토 및 메타 분석에서 87개의 연구를 분석하였다. 이 연구에서 대사증후군이 심혈관질환의 위험률, 심혈관 사망률을 2배 증가 시키며 심혈관 사망률을 포함한 모든 원인의 사망률을 1.5배 상승시키는 것으로 조사하였다. 여러 연구들이 대사증후군이 심혈관 사망률의 연관성에 대한 연구를 발표 하였으며 특히 폐경여성에서 대사증후군 요소와 심혈관 사망률에 미치는 영향이 더 크다고 알려져 있다.<sup>4,5</sup>

이번 연구는 한국 폐경여성에서 대사증후군 여부에 따른 특성을 분석하고, 대사증후군과 관련 있는 변수들 간의 상관관계를 분석하였다. 또한 한국 폐경여성에서 대사증후군의 각 요소가 심장병 사망률에 미치는 영향을 분석하여 대사증후군이 폐경 후 여성에서 심장병에 의한 사망에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1994년부터 2004년까지 서울시 대사증후군 연구 사업단에 등록된 전국 18개 지역 대학병원 혹은 병원의 건강증진센터를 방문한 수검자들의 검진자료를 이용한 코호트를 대상으로 하였다. 전체 자료 수집은 610,970명이었으나 흡연력을 포함하는 문진표를 구비한 경우는 358,310명이었다. 이중에서 심장병 과거력이 있는 7,306명을 제외한 후 351,004명에서 신장, 체중, 혈압, 콜레스테롤, 공복혈당 값이 결측치인 경우 8,830명을 제외한 결과 342,174명이었다. 이중 심장병 연구 대상은 연령 40세 이상으로 한정할 경우 242,910명 (남자 138,051명, 여자 104,859명)이었다. 그런데 여성 104,859명 중 72,575명이 폐경여부에 대해 응답을 하였다. 이중 24,949명은 폐경, 2,438명은 폐경기, 27,152명은 폐경전이라고 응답하였다. 따라서 본 연구의 분석대상은 폐경여성 24,949명이었다.

연구에 포함된 모든 기관은 연구계획에 대하여 연구심의위원회의 심의를 받았다. 본 연구를 설계한 시점은 2006년

이며, 연구 자료는 과거 2004년 이전에 건강검진을 목적으로 수집된 자료임을 고려하여 개인동의서 면제사유를 인정 받았다. 단, 서울시 대사증후군 연구 사업단에서 2004년 이후부터는 모든 연구 참여대상자에 대해서 개인동의서를 확보하여 자료를 수집하였다.

### 2. 대사증후군

대사증후군 정의는 국민건강교육프로그램 (National Health Education Program, NCEP) 정의를 사용하였다. 단 이 연구는 허리둘레에 대한 자료가 없어 체질량 지수 (body mass index, BMI) 대신하여 사용하였다. 대사증후군 각 요소의 정의는 다음과 같았다.

BMI: 25 kg/m<sup>2</sup> 이상

저 고밀도지단백 (low high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤: 50 mg/dL 미만

고중성지방 (high triglycerides, TG): 150 mg/dL 이상

고혈압 (hypertension): 수축기 혈압 130 mmHg 이상, 이완기 혈압 85 mmHg 이상

고혈당 (hyperglycemia): 공복 혈당 100 mg/dL 이상

대사증후군은 다섯 개 요소 중 3개 이상인 경우로 정의하였다.

### 3. 데이터수집

건강검진자료는 혈액검사 자료와 생활습관 자료로 나누어 정리하였다. 혈액검사는 8시간 이상 공복 시 검사를 원칙으로 하였으며, 콜레스테롤과 공복혈당은 조사된 모든 병원에서 Hitach를 사용하였다. 각 병원 진단검사의학과 의 서면동의를 받은 후, 외부 정도관리 자료를 수집하여 병원간 콜레스테롤과 공복혈당의 상관성 분석을 실시한 결과 0.99 이상으로 병원간 일치도가 매우 높았다. 이 연구에서 생활습관은 흡연력과 음주력, 그리고 운동여부를 조사하였다. 흡연력은 '현재 담배를 피우고 있습니까?'라고 질문하였으며, 비흡연, 과거흡연, 현재 흡연으로 구분하였다. 현재 흡연자의 경우 하루 흡연량과 흡연기간을 추가적으로 질문하였다. 음주력은 음주횟수와 음주량, 음주 종류를 질문하였으며, 음주와 비음주로 구분하였다. 또한 음주자인 경우 하루 음주량을 g/day로 환산하였다. 운동은 운동여부로 예, 아니오로 구분하였다.

### 4. 심장병 사망 분류

이 연구에서 주된 종속변수는 심장병 (coronary heart disease) 사망이다. 심장병 사망은 국제질병분류코드 (International Classification of Disease, ICD) 10에 따라

ischaemic heart disease (I20-I25), cardiomyopathy (I42, I46), heart failure (I50), I51, atherosclerosis (I70-I74)를 포함하였다. 사망 자료는 통계청의 사망 원인 자료와 연계하여 개인 정보를 삭제한 후 본 연구에 이용되었다. 이 연구의 심장병 사망 추적기간은 1995년 1월부터 2009년 12월까지였다.

## 5. 분석방법

대사증후군 여부에 따른 기본 분석으로 평균과 표준편차,

백분율을 구하였다. 대사증후군 여부에 따른 특성의 차이는 *t*-test 혹은  $\chi^2$  검정을 이용하여 비교하였다. 대사증후군을 구성하는 요인들 간에 관련성을 알기 위해 상관 분석을 실시하였다. 대사증후군 여부에 따른 심장병 생존율의 차이를 보고자 Life-table 분석과 log-rank 검정을 실시하였다. Cox proportional hazard model 분석을 이용하여 대사증후군 여부, 대사증후군 구성요소의 수 증가가 심장병 관련 사망에 미치는 영향을 알아보았다.

**Table 1.** General characteristics of postmenopausal women depending on metabolic syndrome

		Metabolic syndrome		P value
		No (n = 17,853) mean (SD)	Yes (n = 7,096) mean (SD)	
Age, years		54.1 (7.2)	57.6 (7.1)	<0.0001
Weight, kg		56.3 (7.0)	62.6 (8.0)	<0.0001
Height, cm		156.2 (5.2)	155.1 (5.2)	<0.0001
BMI, kg/m <sup>2</sup>		23.1 (2.6)	26.0 (2.9)	<0.0001
SBP, mmHg		120.1 (17.7)	136.6 (18.3)	<0.0001
DBP, mmHg		74.4 (11.6)	82.8 (12.0)	<0.0001
FBG, mg/dL		92.5 (16.5)	108.6 (30.7)	<0.0001
Cholesterol, mg/dL		205.1 (36.3)	214.3 (39.0)	<0.0001
TG, mg/dL		104.8 (53.7)	188.1 (103.7)	<0.0001
HDL, mg/dL		58.7 (13.0)	46.8 (10.2)	<0.0001
Alcohol intake, g/day*		1.35 (0.48)	1.28 (0.45)	<0.0001
		%	%	
Smoking history	Never	88.5	89.1	0.2665
	Past	7.4	7.2	
	Current	4.1	3.7	
Exercise (no)		43.7	54.8	<0.0001
Component of metabolic syndrome				
	Obesity	18.5	67.7	<0.0001
	Low HDL Cholesterol	22.7	72.1	<0.0001
	High TG	12.1	65.0	<0.0001
	High FBS	16.1	61.0	<0.0001
	High HTN	35.1	83.2	<0.0001

SD: standard deviation, BMI: body mass index, HDL: high density lipoprotein, TG: triglyceride, FBG: fasting blood glucose, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure, FBS: fasting blood sugar, HTN: hypertension. \*Alcohol consumption data was available in women 6,976 people

**Table 2.** Correlation between metabolic syndrome related variables in postmenopausal women

	Age	BMI	HDL	TG	FBG	SBP
BMI	0.16 < 0.0001	1.00				
HDL	-0.09 < 0.0001	-0.21 < 0.0001	1.00			
TG	0.15 < 0.0001	0.20 < 0.0001	-0.37 < 0.0001	1.00		
FBG	0.14 < 0.0001	0.15 < 0.0001	-0.09 < 0.0001	0.18 < 0.0001	1.00	
SBP	0.32 < 0.0001	0.28 < 0.0001	-0.10 < 0.0001	0.19 < 0.0001	0.16 < 0.0001	1.00
DBP	0.15 < 0.0001	0.22 < 0.0001	-0.09 < 0.0001	0.16 < 0.0001	0.10 < 0.0001	0.73 < 0.0001

BMI: body mass index, HDL: high density lipoprotein, TG: triglyceride, FBG: fasting blood glucose, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure. \*This table shows the correlation coefficient(r) and significance level (P value)

## 결 과

### 1. 일반적 특성

연구대상 여성의 평균 연령은  $55.1 \pm 7.4$ 세였다. 대사증후군을 가진 폐경여성에서 연령, 체중, 비만도, 수축기 및 이완기혈압, 공복혈당, 콜레스테롤, 고중성지방이 높았다. HDL 콜레스테롤과 알코올 섭취량은 대사증후군을 가진 폐경여성에서 낮았다. 대사증후군여부와 흡연과는 유의한 차이가 없었다. 대사증후군을 가진 폐경여성에서 운동을 안 하는 경우가 많았다 (Table 1).

### 2. 대사증후군과 관련 변수들과의 상관성

BMI와 HDL 콜레스테롤은 음의 관련성을 보이고 나머지 중성지방, 공복혈당, 수축기혈압, 이완기혈압과는 양의 상관성을 보였다 (Table 2).

### 3. 심장병에 의한 사망 위험률

24,949명의 추적 평균기간은 9.5년이었으며, 총 추적 인년의 합은 236,715인년이였다. 추적기간 동안 총 30명의 심장병 사망자가 발생하였다. 연령이 증가할수록 심장병으로 사망할 위험은 1.2배씩 증가하였다. 즉 연령이 1세 증가할 때마다 20%씩 심장병 사망위험이 높았다. 비흡연자에 비해 흡연자는 심장병에 걸릴 위험이 4.4배 높았다. 음주력과 심장병 사망과는 관련성이 없었다.

연령, 흡연력, 음주력을 통제한 상태에서 대사증후군 요소별로 심장병 사망위험을 보았다 (Table 3). 대사증후군 요소 중 고혈당만이 심장병 사망위험과 관련성이 높았다 (비교위험도 2.5, 95% 신뢰구간 1.2-5.3). 고혈압이 있는 경우 심장병 사망위험이 2.3배 높은 것으로 나타났지만 통계적인

**Table 3.** Relative risk for cardiac death of metabolic syndrome components in postmenopausal women

	RR (95% CI)	P value
Age	1.2 (1.1-1.2)	<0.0001
Smoking history - Past	2.0 (0.7-5.9)	0.1849
- Current	4.4 (1.5-13.4)	0.0086
Alcohol history - yes	1.2 (0.5-2.8)	0.6254
Metabolic syndrome component		
Obesity	0.7 (0.3-1.5)	0.3290
Low HDL Cholesterol	1.6 (0.7-3.4)	0.2636
High TG	1.5 (0.7-3.2)	0.3215
High FBG	2.5 (1.2-5.3)	0.0191
High BP	2.3 (0.9-6.3)	0.0989

HDL: high density lipoprotein cholesterol, TG: triglyceride, FBG: fasting blood glucose, BP: blood pressure, RR: relative risk, CI: confidence interval

유의성은 없었다.

Table 4는 연령, 흡연력, 음주여부를 통제한 상태에서 심장병 사망에 대한 대사증후군의 영향을 본 네 개의 cox proportional hazard 모형 결과이다. 먼저 대사증후군 여부에 따른 결과로서, 대사증후군이 없는 경우에 비해 대사증후군이 있는 경우 심장병 사망위험은 2.2배 높았다. 또 다른 모형에서 대사증후군 요소 1개 증가마다 심장병 사망위험은 1.5배씩 증가하였다. 즉 50%씩 증가하였다. 한편 대사증후군 요소가 전혀 없는 군에 비하여 대사증후군 구성요인의 수가 1개에서 5개까지 있었던 경우 심장병 관련 사망위험에는 유의한 차이가 없었다. 이는 대사증후군이 전혀 없는 군의 경우 심장병 발생이 오직 1명이었으므로 통계적 검정력

**Table 4.** Relative risk for cardiac death based on metabolic syndrome

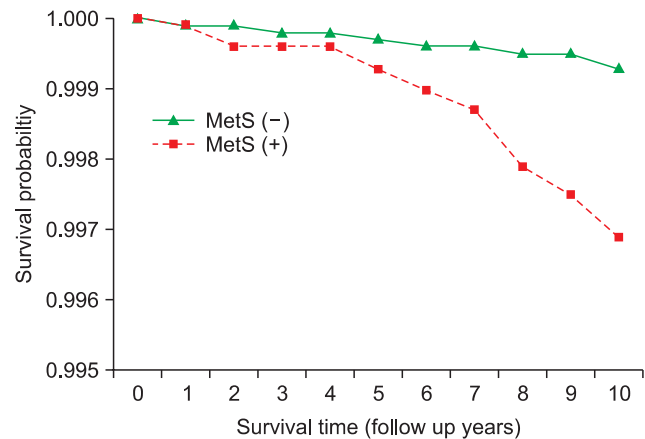
	Cardiac deaths	RR (95% CI)	P value	AIC (DF)
Metabolic syndrome (yes)	30	2.2 (1.1-4.7)	0.0321	517.470 (5)
Per 1 metabolic syndrome component increase	30	1.5 (1.1-2.0)	0.0043	513.831 (5)
Metabolic syndrome component number				
0	1	1.0		
1	3	1.5 (0.2-14.3)	0.7348	
2	8	3.2 (0.4-25.5)	0.2796	
3	8	3.8 (0.5-30.3)	0.2145	521.387 (9)
4	7	5.5 (0.7-45.6)	0.1123	
5	3	9.6 (1.0-93.0)	0.0509	
Metabolic syndrome component number				
0-1	4	1.0		
2	8	2.4 (0.7-8.0)	0.1567	
3	8	2.8 (0.8-9.5)	0.0902	519.509 (8)
4	7	4.2 (1.2-14.4)	0.0240	
5	3	7.3 (1.6-32.6)	0.0096	

RR: relative risk, CI: confidence interval, AIC: akaike information criterion, DF: degree of freedom. Controlled model of age, smoking history (past, current), smoking, and alcohol consumption

이 약한 까닭으로 생각한다. 따라서 비교군을 대사증후군 요소가 0-1개 군으로 한 결과 대사증후군 요소가 4개 있는 군에서 심장병 발생위험이 4.2배, 5개 가진 군에서 7.3배 각각 높았다. 통계적인 모형의 설명력으로 보아서는 ‘대사증후군 요소가 1개 증가마다’ 모형이 가장 우수하였다 (akaike information criterion [AIC] = 513.831).

#### 4. 생존율 분석

Fig. 1은 추적기간 동안 폐경여성의 대사증후군 여부에 따른 심장병 사망에 대한 생존율을 보여주고 있다. 대사증후군이 없는 여성에 비해 대사증후군이 있는 여성에서 심장병 사망으로 인한 생존율이 낮았다 ( $P$  for Log-rank test < 0.0001).



**Fig. 1.** Kaplan-Meier curves are illustrated for the subjects with metabolic syndrome and without metabolic syndrome in postmenopausal women. Metabolic syndrome poses a significant increase in cardiovascular mortality risk in postmenopausal women.

## 고찰

본 연구에서 대사증후군을 가진 폐경여성에서 나이가 더 많았으며 비만도가 높고 혈압 및 공복혈당이 더 높았고, 고지혈증 소견을 보였다. HDL 콜레스테롤과 알코올 섭취량은 대사증후군을 가진 폐경여성에서 낮았다. 흡연은 연관성이 없었으며 대사증후군에서 운동량은 적었다. 대사증후군과 관련 있는 변수들과의 상관성을 살펴보면 BMI와 HDL 콜레스테롤은 음의 관련성을 보이고 나머지 중성지방, 공복혈당, 수축기혈압, 이완기혈압과는 양의 상관성을 보이고 있다. 24,949명의 추적기간 (평균추적기간 9.5년) 동안 총 30명의 심장병 사망자가 발생하였다. 연령이 증가할수록 심장병으로 사망할 위험은 1.2배씩 증가하였다. 비흡연자에 비해 흡연자는 심장병에 걸릴 위험이 4.4배 높았다. 음주력과 심장병 사망과는 관련성이 없었다. 연령, 흡연력, 음주력을 통제한 상태에서 대사증후군 요소별로 심장병 사망위험을 볼 때 고혈당만이 심장병 사망위험과 관련성이 높았다 (비교위험도 2.5, 95% 신뢰구간 1.2-5.3). 고혈압이 있는 경우 관상동맥 질환 사망위험이 2.3배 높은 것으로 나타났지만 통계적인 유의성은 없었다. 이는 표본수가 늘어날 경우 의미 있는 결과를 가능성이 높을 것이다. 연령, 흡연력, 음주 여부를 통제한 상태에서 심장병 사망에 대한 대사증후군의 영향을 살펴보았을 때 대사증후군이 없는 경우에 비해 대사증후군이 있는 경우 심장병 사망위험은 2.2배 높았다. 또 다른 모형에서 대사증후군 요소 1개 증가마다 심장병 사망위험은 1.5배씩 증가하였다. 한편 대사증후군 요소가 전혀 없



는 군에 비하여 대사증후군 요소가 1개에서 5개까지 있는 경우에 각각의 심장병 발생위험을 본 결과 통계적인 유의성이 없었다. 비교 군을 대사증후군 요소가 0-1개 군으로 한 결과 대사증후군 요소가 4개 있는 군에서 심장병 발생위험이 4.2배, 5개 가진 군에서 7.3배 각각 높았다. 통계적인 모형의 설명력으로 보아서는 '대사증후군 요소가 1개 증가마다' 모형이 가장 우수하였다 (AIC = 513.831). 연구대상의 10년 추적기간 동안 한국 폐경여성에서 대사증후군이 없는 군에 비해 대사증후군이 있는 군에서 생존율이 낮았다.

이번 연구에서 대사증후군을 가진 폐경여성의 일반적 특징 중에서 폐경 후 BMI의 증가는 서구의 특징적인 현상과 유사하나,<sup>6</sup> 이전의 2005년 국민건강영양조사 연구<sup>5</sup> 및 이전의 중국<sup>7</sup> 및 일본<sup>8</sup> 폐경여성에서 BMI와 폐경과는 연관성이 없었다는 자료와 대비된다. 혈압 및 공복혈당, 콜레스테롤과 중성지방의 상승은 폐경 후 대사증후군의 전형적인 현상이다. 폐경 시 HDL의 감소는 대사증후군의 특징적인 현상이며 알코올 섭취는 폐경여성의 대사증후군 환자에서 낮게 나타났다. 본 연구의 연구대상 24,949명의 평균 추적 기간은 9.5년이었으며, 총 추적 인년의 합은 236,715인년이었다. 추적 기간 동안 총 30명의 심장병 사망자가 발생하였다. 연령이 증가할수록 심장병으로 사망할 위험은 1.2배씩 증가하였다. 즉 연령이 한 살 증가마다 20%씩 심장병 사망 위험이 높았다. 폐경과 나이 인자 중 심혈관질환에 영향을 미치는 인자에 대해서는 서로 우세한 인자라는 논쟁이 있지만 본 연구에서는 폐경 후 상태에서는 나이가 심혈관 사망률에 영향을 줄을 알 수 있다. 비흡연자에 비해 흡연자는 심장병에 걸릴 위험이 4.4배 높았다. 음주력과 심장병 사망과는 관련성이 없었다. 이전의 알코올 및 흡연이 심혈관질환에 미치는 영향을 본 연구에서 알코올은 HDL을 상승시키고 저밀도 지단백 (low density lipoprotein, LDL)을 낮추는 효과가 있으며 흡연은 반대로 HDL을 감소시키고, LDL을 증가시키는 지단백질 기전을 가진다. 적당한 음주가 심장 보호 작용이 있으며 흡연은 유해 효과를 가진다.<sup>9</sup> 연령, 흡연력, 음주력을 통제한 상태에서 대사증후군 요소별로 심장병 사망 위험을 보았을 때 심혈관질환에 영향을 줄 수 있는 BMI, 저 HDL 콜레스테롤, 고혈압 등은 심혈관 사망에 영향을 주지 않은 것으로 나타났고 고혈당만이 심장병 사망위험과 관련성이 높았다 (비교위험도 2.5, 95% 신뢰구간 1.2-5.3). 한국 폐경여성에서 여러 대사증후군 인자 중 고혈당이 심혈관질환의 위험도에 크게 연관이 있는 것으로 사료되며 본 연구에서 폐경여성 심혈관 사망률이 나이에 따라 증가한다. 이는 폐경 이행기 이후 내인성 에스트로겐 감소와 안드로겐의 상대적인 증가로 폐경 10년 이후 심혈관 위험도의 증가한다는 연

구와 유사한 점을 보이고 있다.<sup>10</sup> 폐경에 따른 위험도의 증가로 심혈관 사망률에 영향을 줄 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서는 폐경여성에서 대사증후군 구성요인의 수가 심혈관질환 관련사망위험과 연관이 있음을 알 수 있으나 다른 연구에서는 연구 자료가 드물어 비교가 불가능하다. 대사증후군 요소에 따른, 대사증후군 요소의 수에 따른 심혈관 사망률에 대한 좀 더 많은 연구가 필요하다.

대사증후군이 심혈관 위험을 일으키는 병태 생리학적 기전은 아직 명확치 않다.<sup>11</sup> 하지만 두가지 중요한 요소는 인슐린 저항성과 중심비만으로 설명될 수 있다. 세계보건기구 (World Health Organization, WHO)<sup>12</sup>와 인슐린저항성 연구를 위한 유럽 그룹<sup>13</sup>에 의한 초기 대사증후군 정의에서는 대사증후군 기저 요소인 인슐린 저항성의 독립적인 역할을 강조하였다. 인슐린 저항성으로 고인슐린혈증, 고혈당증으로 진행하며 이는 말초 혈관수축 및 나트륨 보존을 일으킨다. 간에서의 LDL 콜레스테롤의 증가로 고중성지방 혈증, 저 HDL, 고 아포지단백 (apoprotein) B, LDL 상승도 유발되면 결국 동맥경화증을 일으키게 된다. 이러한 이상지질혈증으로 대사증후군 환자들은 혈전성 경향 및 염증성 경향으로 가게 된다.<sup>11,14</sup> 즉 인슐린저항성으로 인해 염증성 사이토카인이 증가하고 지질단백의 산화, 중성지방 대사의 변화, 산화 스트레스, 혈관내피기능이상, 이로 인한 동맥경화성 변화, 혈전생성의 경향 증가, 플라크의 파열로 심장병 사망에 이르게 된다. 최근의 NCEP<sup>15</sup>, rNCEP<sup>17</sup>, 국제 당뇨병 연맹(IDF)<sup>16</sup>의 정의에서 대사증후군의 요소 중 중심 비만의 역할에 주목을 하였다. 중심비만의 지방세포가 tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , leptin, adiponectin, 그리고 resistin와 같은 매개체를 생성하여 인슐린 저항성을 일으키게 된다. 중심비만 자체가 고혈압 및 지질 대사 이상을 일으키고 인슐린 저항성을 통해서도 고혈압 및 지질 대사 이상에 영향을 준다. 어떤 정의에서든 인슐린 저항성 및 중심비만이 대사증후군의 핵심 요소이며 포도당 불내증 및 고혈당을 일으킨다. 결론적으로 공복 혈당의 기준치의 작은 변화에도 심혈관질환 위험에 중요한 영향을 끼치게 된다. 고혈당은 세포의 기능과 구조에 직접적인 작용과, 정상혈당을 유지하기 위한 불충분한 인슐린작용과 혈당 상승 이전에 오랜 기간의 인슐린 저항성 및 고인슐린혈증의 간접적인 작용으로 고려될 수 있다.<sup>18</sup>

이전의 대사증후군이 심혈관질환에 미치는 연구 자료를 분석한 메타분석에서 대사증후군이 남성에 비해 여성에서 더 높은 심혈관 위험과 관련되어 있었다.<sup>19,20</sup> 그 기전에 대해서는 정확하게 밝혀진 바는 없으나 여러 가설들이 있다.<sup>21-23</sup> 중심비만이 남성보다 폐경의 여성에서 현저하여 심혈관 위험도가 더 높아지며<sup>20</sup> 콜레스테롤 양상이 남성과 여성의 차

이가 있는데 폐경 후 HDL은 감소하고 LDL이 증가한다. 이는 LDL 입자들이 더 농축되어 죽종 형성성이 된다.<sup>22</sup> 중성지방의 상승이 남성보다 여성에서 관상동맥 질환과 더 높은 연관성을 보이고 있다.<sup>23</sup> 이러한 기전으로 폐경여성에서 대사증후군이 있는 군에서 심혈관 사망률이 더 높은 특징적 연관성을 알 수 있으며 좀 더 많은 연구가 필요하다. 또한 여성의 수명이 더 길고, 남성에 비해 관상동맥질환이 발생하는데 10년 정도의 지연 기간이 있으므로 충분한 기간 동안 관찰하는 연구가 필요하다.

한국에서 대사증후군이 남성 및 여성에서 심혈관질환 및 당뇨 등에 미치는 영향에 대해, 대사증후군 요소가 심혈관 질환을 일으키는 기전에 대한 연구가 많이 있었지만 대사증후군을 가진 군에서 심장병 사망률의 관계를 연구한 논문은 거의 없었다. 본 연구는 특히 폐경여성에서의 대사증후군이 심장병에 의한 사망률을 직접적으로 조사한 것에 큰 의의가 있다 하겠다.

이번 연구의 제한점은 대사증후군의 정의를 정의하는데 있어 허리둘레 자료가 없어 대신 BMI를 사용되었고, 또 여러 가지 요소의 통제를 통해 심장병 사망의 위험도를 보는 항목에서 운동에 대한 조사 항목에서 보정이 어려워 분석하지 못하였다는 점이다. 허리둘레 즉 중심비만의 중요성이 널리 인지되어야 하며 허리둘레 측정이 검진의 항목으로 반드시 포함되어야 할 것이다. 고혈압이 심장병 사망에 영향을 줄 수 있으나 본 연구에서는 고혈압에 대해서는 의미있는 결과를 얻지 못하였다.

본 연구에서는 한국 폐경여성에서 대사증후군이 심장병 사망률을 증가시키는 원인이 된다는 것을 평균 9.5년의 추적을 통해 밝혀냈다. 대사증후군의 각 요소 중 공복혈당이 심혈관 사망률에 미치는 영향이 의미가 있었으며 대사증후군 요소가 증가 할수록 심장병 사망률은 증가했다. 각각 요소별로, 요소의 증가에 따른 심장병 사망률에 대한 좀 더 장기간의 전향적인 연구가 필요할 것이며 대사증후군의 요소를 치료하거나 예방함으로써 폐경여성에서 심장병 관련 사망위험을 낮출 수 있는지에 대한 대규모 중재연구도 이루어져야 할 것이다.

## 감사의 글

본 연구는 서울시 대사증후군연구비 사업단 (10526)의 지원으로 이루어졌음.

## 참고문헌

1. Levesque J, Lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and management. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2008; 1: 100-8.
2. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427-36.
3. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.
4. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-76.
5. Lin JW, Caffrey JL, Chang MH, Lin YS. Sex, menopause, metabolic syndrome, and all-cause and cause-specific mortality--cohort analysis from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4258-67.
6. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991; 151: 97-102.
7. Torng PL, Su TC, Sung FC, Chien KL, Huang SC, Chow SN, et al. Effects of menopause and obesity on lipid profiles in middle-aged Taiwanese women: the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort Study. *Atherosclerosis* 2000; 153: 413-21.
8. Akahoshi M, Soda M, Nakashima E, Shimaoka K, Seto S, Yano K. Effects of menopause on trends of serum cholesterol, blood pressure, and body mass index. *Circulation* 1996; 94: 61-6.
9. Criqui MH, Cowan LD, Tyroler HA, Bangdiwala S, Heiss G, Wallace RB, et al. Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarette smoking on cardiovascular mortality: results from the Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1987; 126: 629-37.
10. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 2012; 11: 82-91.
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes

- Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
12. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
13. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest* 1997; 100: 1166-73.
14. Onat A, Can G, Hergenç G, Yazici M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1119-25.
15. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
16. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
17. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels, Belgium: IDF Communications; 2006.
18. Gupta R, Sarna M, Thanvi J, Sharma V, Gupta VP. Fasting glucose and cardiovascular risk factors in an urban population. *J Assoc Physicians India* 2007; 55: 705-9.
19. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
20. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-9.
21. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause* 2006; 13: 280-5.
22. Blake GJ, Otvos JD, Rifai N, Ridker PM. Low-density lipoprotein particle concentration and size as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy as predictors of cardiovascular disease in women. *Circulation* 2002; 106: 1930-7.
23. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-9.



## 국문초록

**연구목적:** 폐경 여성에서 대사증후군 환자들이 심장병 사망률에 미치는 영향을 알아보기 위함이다.

**연구재료 및 방법:** 서울시 대사증후군 연구 사업단은 1994년도부터 2004년까지 전국 18개 지역 대학병원 및 병원의 건강검진센터를 방문한 과거 심혈관 질환이 없는 40세 이상의 폐경 여성 24,949명을 대상으로 하였다. 대사증후군 여부에 따른 기본 분석은 평균과 표준편차, 백분율을 분석하였다. 대사증후군 여부에 따른 특성의 차이는 t 검정 혹은  $\chi^2$  검정을 실시하였다. 대사증후군과 관련 있는 검사수치들 간의 관련성을 이해하고자 상관 분석을 실시하였다. 대사증후군 여부에 따른 심장병 생존율의 차이를 보고자 Life-table 분석과 log-rank 검정을 실시하였다. 심장병 사망에 대한 대사증후군 여부, 대사증후군 요소의 수 증가에 따른 영향을 보고자 Cox proportional hazard model 분석을 실시하였다.

**결과:** 대사증후군이 없는 폐경 여성에 비해 대사증후군이 있는 폐경 여성에서 연령이 더 높고 더 비만하였으며 고지혈증, 고혈당 등의 특징적인 양상을 나타내었다. 연령, 흡연 및 음주력을 통제한 후 심장병 사망률에 영향을 미치는 대사증후군의 요소는 공복 혈당이었다 (비교위험도 2.5, 95% 신뢰구간 1.2-5.3). 대사증후군의 요소가 증가할수록 심혈관 사망에 미치는 영향이 증가하여 대사증후군의 요소가 한 개 이하인 군에 비해 대사증후군 요소가 4개 있는 군에서 심장병 발생위험이 4.2배, 5개 가진 군에서 7.3배 높았다. 또한 대사증후군이 없는 폐경 여성에 비해 대사증후군이 있는 폐경 여성에서 심장병 생존율이 낮았다.

**결론:** 폐경 여성에서 대사증후군이 심혈관 사망률을 증가시킨다. 대사증후군의 요소 중 연령과 흡연이 심장병 사망과 연관이 있었으며 두 가지 요소를 통제하였을 때 대사증후군 요소 중 고혈당이 심장병 사망을 유의하게 증가시켰다. 대사증후군의 요소의 증가에 따른 심장병 사망률도 증가함을 알 수 있었다. 대사증후군의 요소 및 수에 따른 심장병 사망에 대한 연구가 더 필요하며 또한 대사증후군의 요소의 치료 및 예방으로 심장병 사망위험을 낮출 수 있는 지에 대한 대규모 중재연구도 이루어져야 한다.

**중심단어:** 심혈관 사망률, 대사증후군, 폐경 여성